

**MITOMYCIN DERIVATIVE**

Publication number: JP63035575

Publication date: 1988-02-16

Inventor: MUTO KENJI; KURODA TOKUYUKI; MORIMOTO MAKOTO

Applicant: KYOWA HAKKO KOGYO KK

Classification:

- international: **A61K31/40; C07D487/14; A61K31/40; C07D487/00; (IPC1-7): A61K31/40; C07D487/14**

- european:

Application number: JP19860181012 19860731

Priority number(s): JP19860181012 19860731

Report a data error here

**Abstract of JP63035575**

**NEW MATERIAL:**The compound of formula I {A is residue formed by removing N-terminal amino group and C-terminal carboxyl group from a dipeptide or tripeptide composed of alpha-amino acids; R<1> is amino or methoxy; one of R<2> and R<3> is R<4>CO- [R<4> is H, (substituted) lower alkyl, cycloalkyl, (substituted) aryl, etc.], R<4>OCO-, R<4>SO2-, R<4>NHCO-, etc., and the other is H or both groups together form group of formula II (R<6> is arylene)}. **EXAMPLE:**1 a-(tert-Butyloxycarbonyl-L-alanyl-L-prolyl)mitomycin C. **USE:**A medicine. An antitumor agent. it is administered at a dose of 2-150mg of the active component per 60kg body weight daily. **PREPARATION:**The compound of formula I can be produced by condensing mitomycin C of formula III (R<1> is NH2) or mitomycin A (A<1> is OCH3) with the compound of formula IV in an inert solvent in the presence of a coupling reagent at a temperature between 0 deg.C and room temperature for several - 24hr.

---

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



⑬ Int. Cl. 4

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和63年(1988)2月16日

C 07 D 487/14  
A 61 K 31/40

ADU

7169-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全13頁)

⑮ 発明の名称 マイトマイシン誘導体

⑯ 特 願 昭61-181012

⑰ 出 願 昭61(1986)7月31日

⑱ 発 明 者 武 藤 健 治 三重県四日市市生桑町2273-1

⑲ 発 明 者 黒 田 徳 幸 静岡県裾野市ニツ屋108-11

⑳ 発 明 者 森 本 眞 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188

㉑ 出 願 人 協和発酵工業株式会社 東京都千代田区大手町1丁目6番1号

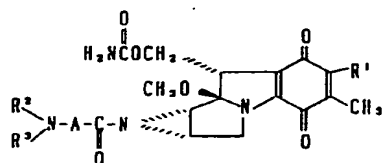
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

マイトマイシン誘導体

## 2. 特許請求の範囲

## (1) 式



〔式中、Aは同一もしくは異なるα-アミノ酸からなるジペプチドまたはトリペプチドのN末端アミノ基およびC末端カルボキシル基を除く残基（該残基がアミノ基、カルボキシル基、グアニジノ基、メルカプト基、水酸基またはイミダゾリル基を有する場合には、当該基はそれぞれの基を保護するために通常用いられる保護基で保護されていてもよい）である。R<sup>1</sup>はアミノ基またはメトキシ基を表す。R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は一方がR<sup>1</sup>CO-、R<sup>1</sup>OCO-、R<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>-もしくはR<sup>1</sup>NHCO-（式中、R<sup>1</sup>は水素原子、非置換もしくは置換の低級アルキル基、非置換もしくは置換のシクロアルキル基、非置換もしくは置換のアリール基、非

置換もしくは置換の複素環基、または非置換もしくは置換のアラルキル基を表す）またはR<sup>1</sup>S-（式中、R<sup>1</sup>は置換アリール基または置換複素環基を表す）で他方が水素原子を表すか、両者一体となって、 $\begin{matrix} \text{CO} \\ \diagup \\ \text{R}^1 \\ \diagdown \\ \text{CO} \end{matrix}$ （式中、R<sup>1</sup>はアリーレン基を表す）を表す）で表されるマイトマイシン誘導体。

## 3. 発明の詳細な説明

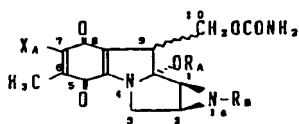
## 産業上の利用分野

本発明は1a位にジペプチドもしくはトリペプチド残基を導入した新規マイトマイシン誘導体に関する。本誘導体は優れた抗腫瘍活性を有し抗腫瘍剤の有効成分として有用である。

## 従来の技術

マイトマイシン類は一般に抗菌活性、抗腫瘍活性を有する抗生物質として知られている。代表的なマイトマイシン類としてはマイトマイシンA、B、C、ポルフィロマイシン（以上、メルクインデックス10版）、マイトマイシンD、E（以上、特開昭54-122797）、マイトマイシンF（特開昭55-45322）等があげられる。これらのマイトマイシン類は以下の化学構造を有し〔J. Am. Chem. Soc., 105, 7199(1983)により訂

正されたマイトマイシンCの構造に基づく)、ストレプトミセス・ケスピトーサスの菌株を培養することによって得ることができる。



	$X_A$	9 ~ 10	$R_A$	$R_B$
マイトマイシン A	$OCH_3$	—	$CH_3$	H
" B	$OCH_3$	.....	H	$CH_3$
" C	$NH_2$	—	$CH_3$	H
" D	$NH_2$	.....	H	$CH_3$
" E	$NH_2$	.....	$CH_3$	$CH_3$
" F	$OCH_3$	—	$CH_3$	$CH_3$
ポルフィロマイシン	$NH_2$	—	$CH_3$	$CH_3$

これらのマイトマイシン類中マイトマイシンCは抗腫瘍活性が特に強く広く臨床に供せられている。しかしながら毒性、骨髄毒性が強く、抗腫瘍活性の増強および/または副作用の軽減を目的に従来マイトマイシン類の種々の誘導体がつくられている。

これらの誘導体中、アジリジン1a位が置換された化合物としては1a-アシルマイトマイシン類(特開昭50-89398)、1a-ベンゾイ

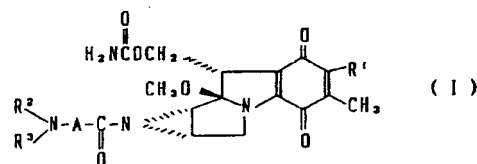
ルマイトマイシンC、1a-ベンジルカルボニルマイトマイシンC、1a-ベンジロキシカルボニルマイトマイシンC、1a-ベンゾイルオキシメチルマイトマイシンC(以上、Int. J. Pharmaceutics、15、49(1983))などが知られている。

#### 発明が解決しようとする問題点

優れた抗腫瘍活性を有するマイトマイシン誘導体は常に求められている。

#### 問題点を解決するための手段

本発明の優れた抗腫瘍活性を有するマイトマイシン誘導体は次の式(I)で表される:



(式中、Aは同一もしくは異なるα-アミノ酸からなるジペプチドまたはトリペプチドのN末端アミノ基およびC末端カルボキシル基を除く残基(該残基がアミノ基、カルボキシル基、グアニジノ基、メルカプト基、水酸基またはイミダゾリル基を有する場合には、当該基はそれぞれの基を保護するために通常用いられる保護基で保護されて

いてもよい)である。R<sup>1</sup>はアミノ基またはメトキシ基を表す。R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は一方がR<sup>4</sup>CO-、R<sup>4</sup>OCO-、R<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>-もしくはR<sup>4</sup>NHCO- (式中、R<sup>4</sup>は水素原子、非置換もしくは置換の低級アルキル基、非置換もしくは置換のシクロアルキル基、非置換もしくは置換のアリール基、非置換もしくは置換の複素環基、または非置換もしくは置換のアラルキル基を表す)またはR<sup>5</sup>S- (式中、R<sup>5</sup>は置換アリール基または置換複素環基を表す)で他方が水素原子を表すか、両者一体となってR<sup>6</sup>を(式中、R<sup>6</sup>はアリーレン基を表す)を表す)式(I)で表される化合物を以下化合物(I)という(他の式番号の化合物についても以下同様)。

式(I)のAの定義中、α-アミノ酸はグリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、フェニルグリシン、セリン、トレオニン、チロシン、メチオニン、リジン、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、システイン、ヒスチジン、トリプトファン、アルギニン、N-メチルグリシン(ザルコシン)、オルニチン、ヒドロキシプロリン等を包含する。これらのα-アミノ酸からなるジペプチド、トリペプチドはアラニルグリシン、

グリシルグリシン、アラニルアラニン、グリシルロイシン、アラニルロイシン、グリシルバリン、アラニルバリン、グリシルフェニルアラニン、アラニルフェニルアラニン、グリシルプロリン、アラニルプロリン、バリルプロリン、ロイシルプロリン、イソロイシルプロリン、フェニルアラニルプロリン、ザルコシルプロリン、チロシルプロリン、フェニルグリシルプロリン、トレオニルプロリン、メチオニルプロリン、セリルプロリン、アスパチルプロリン、アスパラギニルプロリン、グルタミルプロリン、グルタミニルプロリン、システニルプロリン、オルニチルプロリン、トリプトフィルプロリン、ヒスチジルプロリン、リジルプロリン、グリシルリジン、アラニルリジン、ロイシルリジン、グリシルアルギニン、アラニルアルギニン、ロイシルアルギニン、グリシルグリシルプロリン、グリシルアラニルプロリン、アラニルグリシルプロリン、アラニルアラニルプロリン、グリシルチロシルプロリン、アラニルチロシルプロリン、グリシルグリシルアルギニン、グリシルアラニルアルギニン、アラニルグリシルアルギニン、アラニルアラニルアルギニン、グリシルグリシルリジン、グリシルアラニルリジン、アラニルグリシルリジン、アラニルアラニルリジン等を包

含する。

ジペプチド、トリペプチド中、化合物(Ⅰ)の抗腫瘍活性の面から優れているのはカルボキシル末端(マイトマイシンと直接結合する側)がプロリンであるジペプチド、特にグリシルプロリン、アラニルプロリン、チロシルプロリンである。

Aの定義に関し、同一もしくは異なる $\alpha$ -アミノ酸からなるジペプチドまたはトリペプチドのN末端およびC末端カルボキシル基を除く残基がさらにアミノ基、カルボキシル基、グアニジノ基、メルカプト基、水酸基、イミダゾリル基等を含む場合にはこれらはそれぞれの基を保護するために通常用いられる保護基で保護されていてもよい。これらの保護基としては、アミノ基に対してはベンジルオキシカルボニル基やtert-ブチルオキシカルボニル基等のウレタン基、ホルミル基やトリフルオロアセチル基等のアシル基、p-トルエンホルミル基等が、カルボキシル基に対してはエステル基とするためのメチル、エチル、tert-ブチル等の炭素数1~4の低級アルキル基やベンジルエステル等が、グアニジノ基に対してはニトロ基が、メルカプト基に対してはベンジル基、ジフェニルメチル基、トリフェニルメチル基等のアラキル基や、ベンジルオキシカルボニル基、ベン

ゾイル基等が、水酸基に対してはベンジル基、tert-ブチル基、ベンゾイル基、アセチル基等が、イミダゾリル基に対してはベンジル基や、ベンジルオキシカルボニル基等があげられる。

R<sup>1</sup>の定義中、低級アルキル基は炭素数1~5のアルキル基、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、tert-アミル基等を包含する。置換低級アルキル基という置換基は1~3個のハロゲン原子(フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子)、1~3個の水酸基、1~3個のアミノ基、1個の炭素数1~4のアルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ基)、1個の炭素数1~6のアルカノイルオキシ基(例えばアセチルオキシ、ピバロイルオキシ基等)、1個の炭素数2~7の低級アルキルアミノカルボニルオキシ基(例えばtert-ブチルカルバモイルオキシ基)、1個のベンゾイルオキシ基、1個のベンジルオキシカルボニルオキシ基、1個の炭素数1~6のアルカノイルアミノ基(例えばアセチルアミノ基)、1個の炭素数2~7の低級アルキルアミノカルボニルアミノ基、1個のベンズアミド基、1個のベンジルオキシカルボニルアミノ基等を包含する。

R<sup>2</sup>の定義中、シクロアルキル基は炭素数3~7

のシクロアルキル基、例えばシクロペンチル、シクロヘキシル基等を包含する。置換シクロアルキル基という置換基は置換低級アルキル基という置換基と同様のものを包含する。

R<sup>3</sup>の定義中、アリール基はフェニル、ナフチル、ビフェニル基等を包含する。置換アリール基という置換基は1~3個のハロゲン原子(フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子)、1~3個の水酸基、1~3個のニトロ基、1~3個の炭素数1~4のアルキル基(例えばメチル基、エチル基)、1~3個の炭素数1~4のアルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ基)、1個のアミノ基、1個のトリフルオロメチル基等を包含する。

R<sup>4</sup>の定義中、複素環基はピリジル基等を包含する。置換複素環基という置換基は置換アリール基という置換基と同様のものを包含する。

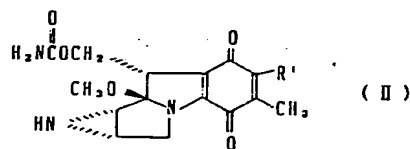
R<sup>5</sup>の定義中、アラキル基はベンジル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル基等を包含する。置換アラキル基という置換基はアリール核上の置換基をさし、置換アリール基という置換基と同様のものを包含する。

R<sup>6</sup>の定義における置換アリール基は2-ニトロフェニル、4-メトキシ-2-ニトロフェニル基等を包含し、置換複素環基は3-ニトロ-2-ピ

リジル基等を包含する。

R<sup>7</sup>の定義におけるアリーレン基はフェニレン基等を包含する。

次に化合物(Ⅰ)の製造法について説明する。化合物(Ⅰ)は式(Ⅱ)



(式中、R<sup>1</sup>は式(Ⅰ)におけると同様である)で表されるマイトマイシンC(R<sup>1</sup>=NH<sub>2</sub>、以下MMCと略す)もしくはマイトマイシンA(R<sup>1</sup>=OCH<sub>3</sub>、以下MMAと略す)と

式(Ⅲ)



(式中、A、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は式(Ⅰ)におけると同様である)で表される化合物とを不活性溶媒中、カップリング試薬の存在下縮合させることによって得られる。カップリング試薬としてはN,N'-ジシクロヘキシルカーボジイミド(以下DCCと略す)やN-エチル-N'-ジメチルアミノプロピルカーボジイミド(EDCI)などのカーボジイミドや、カルボニルジイミダゾール(CDI)、

1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキシキノリン(BDQ)、ジフェニルホスホリアルジド(DPPA)等の試薬があげられる。カーボジイミドを使用する際は1-ヒドロキシベンズトリアゾール(以下HOBtと略す)やN-ヒドロキシサクシンイミド(HOSu)等の添加剤を加えてカーボジイミドを活性化してもよい。またカップリング試薬の代わりに、塩化チオニルやp-ニトロフェノール/DCCなどの試薬で化合物(Ⅲ)を酸クロライドやp-ニトロフェニルエステルなどに活性化した後、化合物(Ⅱ)と反応させることもできる。以上の様に化合物(Ⅱ)と化合物(Ⅲ)の縮合は種々の方法で可能であるが、安価なDCCを用いる方法、またはDCC/HOBtによる方法が簡便である。

反応に適当な不活性溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、イソプロパノール等が単独もしくは混合して用いられる。

化合物(Ⅱ)、化合物(Ⅲ)およびカップリング試薬の反応時のモル比は理論的には1:1:1でよいが、化合物(Ⅱ)を完全に反応させるには化合物(Ⅲ)およびカップリング試薬を過剰に用

いる方が好ましく、そのモル比は1:1:1~1:4:4が適当である。

反応温度は通常0℃から室温が適当である。反応時間は、用いられる化合物(Ⅲ)の種類、モル比、反応温度により異なるが、通常数時間ないし24時間で十分である。

反応液から目的物を単離するには、例えばカップリング試薬としてDCCを用いた場合、反応に伴って生成するN,N'-ジシクロヘキシルウレアを除去し、濃縮、抽出、カラムクロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー(以下PTLCと略す)、再結晶等の通常の操作を行えばよい。

本発明で原料として用いられる化合物(Ⅲ)はそれ自体公知か、公知の方法(例えば、泉屋ら、"ペプチド合成の基礎と実験"、丸善(1985)、B. Grossら"The Peptide", Academic Press, N. Y. Vol 1 (1979)、Vol 2 (1980)、Vol 3 (1981)など)によって得られる。

以上の方法によって得られる化合物(Ⅰ)の具体例を表1に示す。またその構造を表2に示す。なお表中の化合物番号は後述の実施例番号に対応している。

表 1

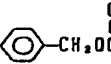
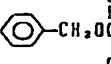
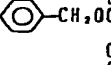
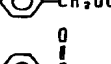
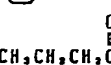
化合物No	化 合 物 名
1	1 a - (tert-ブチルオキシカルボニル-L-アラニルグリシル) マイトマイシンA
2	1 a - (tert-ブチルオキシカルボニル-L-アラニル-L-アラニル) マイトマイシンC
3	1 a - (tert-ブチルオキシカルボニル-L-アラニル-L-プロリル) マイトマイシンC
4	1 a - (tert-ブチルオキシカルボニル-L-アラニル-L-ロイシル) マイトマイシンC
5	1 a - (tert-ブチルオキシカルボニル-L-アラニル-L-バリル) マイトマイシンC
6	1 a - (tert-ブチルオキシカルボニル-L-アラニル-L-フェニルアラニル) マイトマイシンC
7	1 a - (tert-ブチルオキシカルボニル-L-アラニルグリシル) マイトマイシンC
8	1 a - (tert-ブチルオキシカルボニル-L-ロイシル-L-プロリル) マイトマイシンC
9	1 a - (tert-ブチルオキシカルボニル-L-フェニルアラニル-L-プロリル) マイトマイシンC
10	1 a - (tert-ブチルオキシカルボニル-L-コシル-L-プロリル) マイトマイシンC
11	1 a - (tert-ブチルオキシカルボニル-L-チロシル-L-プロリル) マイトマイシンC
12	1 a - (tert-ブチルオキシカルボニル-L-セリル-L-プロリル) マイトマイシンC

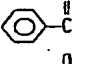
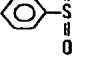
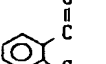
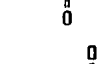
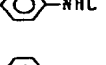
化合物No	化 合 物 名
13	1 a - (tert-ブチルオキシカルボニルグリシル-L-プロリル) マイトマイシンC
14	1 a - (tert-ブチルオキシカルボニル-L-バリル-L-プロリル) マイトマイシンC
15	1 a - (tert-ブチルオキシカルボニル-L-メチオニル-L-プロリル) マイトマイシンC
16	1 a - (ベンジルオキシカルボニルグリシル-L-プロリル) マイトマイシンC
17	1 a - (ベンジルオキシカルボニル-L-アラニル-L-プロリル) マイトマイシンC
18	1 a - (ベンジルオキシカルボニル-L-ロイシル-L-プロリル) マイトマイシンC
19	1 a - (ベンジルオキシカルボニルグリシルグリシル-L-プロリル) マイトマイシンC
20	1 a - (ベンゾイルグリシル-L-プロリル) マイトマイシンC
21	1 a - (n-ブチルグリシル-L-プロリル) マイトマイシンC
22	1 a - (アセチルグリシル-L-プロリル) マイトマイシンC
23	1 a - (ビバロイル-L-アラニル-L-プロリル) マイトマイシンC
24	1 a - (ベンゾイル-L-アラニル-L-プロリル) マイトマイシンC
25	1 a - (フェニルスルホニル-L-アラニル-L-プロリル) マイトマイシンC
26	1 a - (フタロイル-L-アラニル-L-プロリル) マイトマイシンC

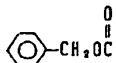
表 2

化合物No	化 合 物 名
27	1 a - (N-フェニルカルバモイル-L-アラニル-L-プロリル) マイトマイシン C
28	1 a - (o-ニトロフェニルスルフェニル-L-アラニル-L-プロリル) マイトマイシン C
29	1 a - (ヒドロキシアセチル-L-アラニル-L-プロリル) マイトマイシン C
30	1 a - (ピバロイルオキシアセチル-L-アラニル-L-プロリル) マイトマイシン C
31	1 a - (N-tert-ブチルカルバモイルオキシアセチル-L-アラニル-L-プロリル) マイトマイシン C
32	1 a - (ベンジルオキシカルボニル-L-アラニル-D-プロリル) マイトマイシン C

化合物No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A
1	OCH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> COC	L-Ala-Gly
2	NH <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> COC	L-Ala-L-Ala
3	NH <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> COC	L-Ala-L-Pro
4	NH <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> COC	L-Ala-L-Leu
5	NH <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> COC	L-Ala-L-Val
6	NH <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> COC	L-Ala-L-Phe
7	NH <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> COC	L-Ala-Gly
8	NH <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> COC	L-Leu-L-Pro
9	NH <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> COC	L-Phe-L-Pro
10	NH <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> COC	Sar-Pro
11	NH <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> COC	L-Tyr-L-Pro

化合物No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A
12	NH <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> COC	L-Ser-L-Pro
13	NH <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> COC	Gly-L-Pro
14	NH <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> COC	L-Val-L-Pro
15	NH <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> COC	L-Met-L-Pro
16	NH <sub>2</sub>		Gly-L-Pro
17	NH <sub>2</sub>		L-Ala-L-Pro
18	NH <sub>2</sub>		L-Leu-L-Pro
19	NH <sub>2</sub>		Gly-Gly-Pro
20	NH <sub>2</sub>		Gly-L-Pro
21	NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C	Gly-L-Pro
22	NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> C	Gly-L-Pro

化合物No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A
23	NH <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CC	L-Ala-L-Pro
24	NH <sub>2</sub>		L-Ala-L-Pro
25	NH <sub>2</sub>		L-Ala-L-Pro
26	NH <sub>2</sub>		L-Ala-L-Pro
27	NH <sub>2</sub>		L-Ala-L-Pro
28	NH <sub>2</sub>		L-Ala-L-Pro
29	NH <sub>2</sub>	HOCH <sub>2</sub> C	L-Ala-L-Pro
30	NH <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CCOCH <sub>2</sub> C	L-Ala-L-Pro
31	NH <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CNHC(=O)C	L-Ala-L-Pro

化合物No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A
32	NH <sub>2</sub>		L-Ala-D-Pro

化合物(1)は優れた抗腫瘍活性を示す。

以下、代表的な化合物(1)の薬理作用を実験例で示す。

#### 実験例1.

代表的化合物(1)のサルコーマ180固型腫瘍に対する効果を表3に示す。表中C.I.とは化学療法係数を意味し、 $C.I. = \frac{LD_{50}}{ED_{50}}$ で表される。ここでLD<sub>50</sub>は急性毒性値を又ED<sub>50</sub>はサルコーマ180固型腫瘍体積を非投与対照群の腫瘍体積の50%に低下させる投与量を示す。

表中  $\frac{WBC_{4000}}{ED_{50}}$  の値は末梢白血球数4000

を与える投与量とED<sub>50</sub>の比を示し、末梢白血球数に対する影響を表すものである。

食塩水で、 $5 \times 10^7$  個/mlの細胞浮遊液を作成する。この0.1mlを体重(20±2)gのddy雄性マウスの右腋窩部皮下に移植する。

薬剤は生理食塩水又はツィーン80含有生理食塩水に溶解し、腫瘍移植後24時間目に1群5匹のマウス尾静脈より0.1~0.2mlを投与す

薬剤の抗腫瘍活性の測定は移植後7日目に腫瘍の長径(a)と短径(b)を測定し、腫瘍体積に相当する  $\frac{a \times b^2}{2}$  の値を求め、薬剤非投与の対照群

の体積(C)に対する薬剤投与群の体積(T)の比  $\frac{T}{C}$  により表される。縦軸に通常目盛で  $\frac{T}{C}$ 、

横軸に対数目盛で投与量を表したグラフに各投与量における  $\frac{T}{C}$  をプロットし、投与量と

$\frac{T}{C}$  の関係を最小二乗法により直線として求め得られる直線の回帰式から  $\frac{T}{C} = 0.5$  を示す投与量を計算することによりED<sub>50</sub>を算出する。

#### (3) WBC<sub>4000</sub>の求め方

$5 \times 10^8$  個のサルコーマ180細胞を1群5匹の体重(20±2)gのddy雄性マウスの右

表3 サルコーマ180固型腫瘍に対する効果

化合物No.	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	ED <sub>50</sub> (mg/kg)	C.I.	WBC <sub>4000</sub> / ED <sub>50</sub>
3	48.8	7.3	6.7	1.5
11	>100	30.6	>3.3	2.2
13	52.5	8.4	6.3	1.4
17	37.5	12.3	3.1	1.6
24	31.9	7.4	4.3	1.7
27	75	20.1	3.7	1.5
30	45.0	9.0	5.0	1.6
31	52.5	13.9	3.8	1.5
マイマイシンC	8.4	2.9~3.9	2.2~2.9	0.7~1.1

[LD<sub>50</sub> ED<sub>50</sub> WBC<sub>4000</sub> の値はそれぞれ以下

#### (1) LD<sub>50</sub>の求め方

ddy マウスに薬剤を1回腹腔内に投与し、1群5匹のマウスの投与後14日間の生死を観察し、各投与群の死亡率より、ペーレンススケルバー法に従いLD<sub>50</sub>を算出する。

#### (2) ED<sub>50</sub>の求め方

$5 \times 10^8$  個のサルコーマ180細胞をddyマウス腹腔内に移植し、7日目の腹水から細胞を採取し滅菌生理食塩水で1回洗浄後、滅菌生理

腋窩部皮下に移植し、24時間後に薬剤を腹腔内に投与する。薬剤投与後4日目に担癌マウスの眼窩静脈叢より血液を0.02ml採取し、9.98mlのセルキットセブン液に分散させる。サポニン液を1滴加え赤血球を溶解させた後、マイクロセルカウンターで白血球数を測定する。縦軸に通常目盛で白血球数を、横軸に対数目盛で投与量を表したグラフに各投与量における白血球数をプロットし、投与量と白血球数の関係を求め白血球数4000/mm<sup>3</sup> (正常マウスにおける末梢白血球数のほぼ1/2)を与える投与量をWBC<sub>4000</sub>として算出する。

上記の如く化合物(1)は一般にマイマイシンCに比べて化学療法係数(C.I.値)が高くすぐれた抗腫瘍活性を有する。

従って化合物(1)はこれを含含有してなる抗腫瘍剤、特に化合物(1)の有効量と医薬補助剤とを含含有してなる抗腫瘍剤として用いることができる。ここに医薬補助剤は常用される希釈剤、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、基剤等を包含する。

化合物(1)は各種の投与形態で用いることができる。注射剤として用いる場合には希釈剤としてこの分野で常用されているもの、例えばエタノールに化合物(1)を溶解後(必要に応じ界面活

性剤、可溶化剤を併用)、エタノールを吸引除去するか又はせずに、注射用蒸留水;生理食塩水;ブドウ糖、フラクトース、マンニット等の注射用蒸留水への溶液と混合して製造する。又、エタノール溶液を凍結乾燥した注射剤や化合物(I)と塩化ナトリウムとを混合した粉末注射剤としてもよく、これらの場合は用時溶解して用いる。これらの注射剤は例えば静脈内投与に供せられるが、筋肉内投与、動脈内投与、腹腔内投与、胸腔内投与等も可能である。経口投与用製剤は化合物(I)及び適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤等を常法により混合成型して錠剤、粒剤、粉剤とすることにより製造する。坐剤用製剤は化合物(I)及び常用される担体を常法により混合成型して製造する。

投与量は投与方法、化合物(I)の種類、年齢、症状等により異なるが、一般的には人を含む哺乳動物に対し、1日あたり化合物(I)として2~150mg/60kgが適当である。

#### 実施例

以下、本発明の実施例および参考例を示す。

なお各実施例の化合物のNMRスペクトルデータ(270MHz)を表5に示す。

渣を酢酸エチルに溶解する。この溶液を飽和NaHCO<sub>3</sub>、続いて水で洗浄後、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥する。これを濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液、クロロホルム/アセトン=2/3)により精製する。目的物の画分を濃縮、乾固し、0.42gの粉末を得る。収率73%。

実施例3. 1a-(tert-ブチルオキシカルボニル-L-アラニル-L-プロリン)マイトマイシンC

tert-ブチルオキシカルボニル-L-アラニル-L-プロリン 386mg(1.35mmol)とマイトマイシンC 300mg(0.9mmol)のアセトニトリル/テトラヒドロフラン(2/1, 9ml)懸濁液に、氷冷下DCC 278mg(1.35mmol)を加え1時間攪拌後、室温で1時間攪拌する。反応液を濾過、濃縮後、プレパラティブTLC(展開液、クロロホルム/メタノール=9/1)により目的物を分離し、500mgの粉末を得る。収率93%。

実施例4~6.

実施例2と同様にして、化合物(Ⅲ)、マイトマイシンC、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物及びDCCをアセトニトリル/テトラヒドロフラン中で反応させることにより、表4に示す

実施例1. 1a-(tert-ブチルオキシカルボニル-L-アラニルグリシン)マイトマイシンA

tert-ブチルオキシカルボニル-L-アラニルグリシン 0.74g(3mmol)とマイトマイシンA 0.35g(1mmol)のアセトニトリル(25ml)懸濁液に、氷冷下N,N'-ジシクロヘキシルカーボジイミド(以下DCC)0.62g(3mmol)を加え1時間攪拌後、さらに室温で3時間攪拌する。析出したN,N'-ジシクロヘキシルウレアを濾去後、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液、クロロホルム/アセトン=1/1)で精製する。目的物の画分を濃縮乾固し、0.40gの粉末を得る。収率69%。

実施例2. 1a-(tert-ブチルオキシカルボニル-L-アラニル-L-アラニル)マイトマイシンC

tert-ブチルオキシカルボニル-L-アラニル-L-アラニン 0.78g(3mmol)、マイトマイシンC 0.33g(1mmol)及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.46g(3mmol)をアセトニトリル/テトラヒドロフラン混合溶媒(2/1, 30ml)に懸濁し、氷冷下にDCC 0.62g(3mmol)を加え、6時間攪拌する。さらに室温で一晩静置後、反応液を濾過、濃縮し、残

化合物4~6を得る。なお、表中マイトマイシンCをMMCと略記する(以下の表でも同様)。

実施例7~31.

実施例3と同様に化合物(Ⅲ)、マイトマイシンC及びDCCをアセトニトリル/テトラヒドロフラン中で反応させることにより、表4に示す化合物7~31を得る。

参考例1 注射用製剤例

実施例3の化合物10mgを10ml用無菌褐色バイアルに分注し無菌粉末製剤とする。これに用時滅菌50%エタノール水5mlを加え、十分振盪攪拌して溶解し、注射液を調整する。

参考例2 錠剤製剤例

実施例3の化合物20mg、ラクトース170mg、ポテスターチ20mg、ヒドロキシプロピルセルロース4mg及びステアリン酸マグネシウム1mgの配合割合で常法により錠剤を調整する。

参考例3 坐剤製剤例

実施例3の化合物20mg、ウィテブゾールH-15 750mg、ウィテブゾールE-75 320mgの配合割合で常法により坐剤を調整する。

表 4

実施例	原 料		目的物収量 (mg) (収率)
	名 称	使用量 (mg)	
4	MMC	330	410 (63%)
	tert-ブチルオキシカルボニル-L-アラニル-L-ロイシン	1,010	
	DCC	620	
	HOBt · H <sub>2</sub> O	460	
5	MMC	50	69 (76%)
	tert-ブチルオキシカルボニル-L-アラニル-L-バリン	118	
	DCC	62	
	HOBt · H <sub>2</sub> O	46	
6	DCC	62	(77%)
	HOBt · H <sub>2</sub> O	46	
7	MMC	50	84 (100%)
	tert-ブチルオキシカルボニル-L-アラニルグリシン	74	
	DCC	62	

実施例	原 料		目的物収量 (mg) (収率)
	名 称	使用量 (mg)	
8	MMC	100	116 (60%)
	tert-ブチルオキシカルボニル-L-ロイシル-L-プロリン	148	
	DCC	93	
9	MMC	100	155 (76%)
	tert-ブチルオキシカルボニル-L-フェニルアラニル-L-プロリン	163	
	DCC	93	
10	MMC	100	144 (80%)
	tert-ブチルオキシカルボニル-L-プロリン	129	
	DCC	93	
11	MMC	110	122 (53%)
	tert-ブチルオキシカルボニル-L-チロシル-L-プロリン	189	
	DCC	103	
12	MMC	134	166 (67%)
	tert-ブチルオキシカルボニル-L-セリル-L-プロリン	185	
	DCC	124	

実施例	原 料		目的物収量 (mg) (収率)
	名 称	使用量 (mg)	
13	MMC	100	107 (61%)
	tert-ブチルオキシカルボニルグリシル-L-プロリン	122	
	DCC	93	
14	MMC	150	180 (63%)
	tert-ブチルオキシカルボニル-L-バリル-L-プロリン	212	
	DCC	139	
15	MMC	100	25 (13%)
	tert-ブチルオキシカルボニル-L-メチオニル-L-プロリン	157	
	DCC	93	
16	MMC	50	55 (59%)
	ベンジルオキシカルボニルグリシル-L-プロリン	94	
	DCC	63	
17	MMC	130	230 (93%)
	ベンジルオキシカルボニル-L-アラニル-L-プロリン	187	
	DCC	120	

実施例	原 料		目的物収量 (mg) (収率)
	名	体 積 使用量 (mg)	
28	MMC	193	277 (73%)
	o-ニトロフェニルスルフェニル-L-アラニル-L-プロリン	294	
29	DCC	178	168 (100%)
	MMC	100	
30	DCC	110	270 (91%)
	MMC	93	
31	DCC	155	168 (58%)
	MMC	299	
32	DCC	144	236 (83%)
	MMC	148	
	DCC	292	
	MMC	137	
	DCC	150	
	MMC	210	
	DCC	146	
	MMC	146	

実施例	原 料		目的物収量 (mg) (収率)
	名	体 積 使用量 (mg)	
18	MMC	100	180 (89%)
	DCC	163	
19	DCC	93	106 (52%)
	MMC	100	
20	DCC	163	165 (93%)
	MMC	93	
21	DCC	100	94 (56%)
	MMC	124	
22	DCC	93	168 (96%)
	MMC	100	
	DCC	121	
	MMC	112	
	DCC	103	
	MMC	103	

実施例	原 料		目的物収量 (mg) (収率)
	名	体 積 使用量 (mg)	
23	MMC	33	48 (82%)
	DCC	55	
24	DCC	42	170 (62%)
	MMC	150	
25	DCC	196	190 (63%)
	MMC	139	
26	DCC	158	163 (58%)
	MMC	232	
27	DCC	146	140 (30%)
	MMC	150	
	DCC	170	
	MMC	111	
	DCC	255	
	MMC	350	
	DCC	236	
	MMC	236	

表5 NMRスペクトルデータ (270M)

化合物No	溶媒	$\delta$ 値 (ppm)
1	CDC $\ell_2$	1.34 (3H, d, J=7.0Hz)、1.43 (9H, s)、1.86 (3H, s)、3.21 (3H, s)、3.51 (1H, dd, J=1.8, 14.3Hz)、3.62 (1H, d, J=4.4Hz)、3.72 (1H, dd, J=4.8, 11.3Hz)、4.01 (1H, t, J=11.2Hz)、4.07 (3H, s)、4.0-4.2 (3H, m)、4.26 (1H, d, J=13.6Hz)、4.89 (1H, dd, J=4.8, 10.7Hz)、5.11 (2H, bs)、7.07 (1H, bt)
2	CDC $\ell_2$	1.30 (3H, d, J=7.0Hz)、1.36 (3H, d, J=7.3Hz)、1.43 (9H, s)、1.78 (3H, s)、3.22 (3H, s)、3.58 (1H, d, J=4.8Hz)、3.59 (1H, dd, J=1.9, 13.6Hz)、3.65 (1H, dd, J=4.4, 11.0Hz)、3.73 (1H, dd, J=1.5, 4.4Hz)、3.96 (1H, t, J=11.0Hz)、4.15 (1H, b)、4.35 (1H, quint, J=7.0 Hz)、4.48 (1H, d, J=13.6Hz)、4.71 (1H, dd, J=4.6, 11.0Hz)、5.04 (3H)、5.41 (2H, b)、7.04 (1H, b)
3	CDC $\ell_2$	1.26 (3H, d, J=7.0Hz)、1.42 (9H, s)、1.78 (3H, s)、1.85-2.3 (4H, m)、3.60 (3H, s)、3.5-3.75 (2H, m)、3.60 (1H, d, J=4.4Hz)、3.94 (1H, t, J=10.6Hz)、4.3-4.5 (2H, m)、4.43 (1H, d, J=13.6Hz)、4.73 (1H, d, J=4.6, 10.8Hz)、4.90 (2H, bs)、5.24 (1H, bd, J=8.1)
		3.22 (3H, s)、3.54 (1H, dd, J=1.8, 13.9Hz)、3.57 (1H, d, J=4.4Hz)、3.69 (1H, dd, J=4.4, 11.0Hz)、3.79 (1H, dd, J=1.1, 4.4Hz)、3.99 (1H, t, J=10.8Hz)、4.1-4.2 (1H, m)、4.31 (1H, q, J=6.7Hz)、4.54 (1H, d, J=13.6Hz)、4.81 (1H, dd, J=4.6, 10.6Hz)、4.81 (1H, dd, J=4.6, 10.6Hz)、5.02 (2H, s)、5.18 (1H, b)、5.34 (2H, b)、6.88 (1H, b)
5	CDC $\ell_2$	0.88 (6H, d, J=6.6Hz)、1.29 (3H, d, J=7.3Hz)、1.43 (9H, s)、1.77 (3H, s)、1.95-2.1 (1H, m)、3.22 (3H, s)、3.55 (1H, dd, J=1.8, 13.6Hz)、3.58 (1H, d, J=4.4Hz)、3.68 (1H, dd, J=4.4, 11.0Hz)、3.70 (1H, d, J=4.4Hz)、3.99 (1H, t, J=11.0Hz)、4.1-4.2 (1H, m)、4.17 (1H, t, J=7.0Hz)、4.53 (1H, d, J=13.6Hz)、4.79 (1H, dd, J=4.6, 10.8Hz)、4.92 (2H, s)、4.96 (1H, d, J=7.7Hz)、5.34 (2H, bs)、6.9 (1H, b)

化合物No	溶媒	$\delta$ 値 (ppm)
6	CDC $\ell_2$	1.30 (3H, d, J=7.0Hz)、1.43 (9H, s)、1.83 (3H, s)、2.95-3.05 (2H, m)、3.14 (3H, s)、3.45 (1H, dd, J=1.8, 13.6Hz)、3.45 (1H, d, J=4.4Hz)、3.52 (1H, dd, J=4.4, 11.0Hz)、3.65-3.75 (2H, m)、4.05-4.2 (1H, b)、4.08 (1H, d, J=13.6Hz)、4.45-4.55 (1H, m)、4.60 (1H, dd, J=4.4, 10.6Hz)、4.80 (2H, bs)、4.9 (1H, bd)、5.32 (2H, b)、6.87 (1H, b)、6.9-7.1 (5H, m)
7	CDC $\ell_2$	1.33 (3H, d, J=7.0Hz)、1.42 (9H, s)、1.77 (3H, s)、3.20 (3H, s)、3.5-3.65 (3H, m)、3.69 (1H, dd, J=4.6, 11.2Hz)、3.95 (1H, t, J=11.0Hz)、3.9-4.05 (1H, m)、4.1-4.3 (1H, m)、4.18 (1H, dd, J=5.7, 17.8Hz)、4.46 (1H, d, J=13.6Hz)、4.83 (1H, dd, J=4.6, 10.8Hz)、5.27 (3H)、5.50 (2H, b)、7.25 (1H, b)
8	CDC $\ell_2$	0.92 (3H, d, J=6.6Hz)、0.96 (3H, d, J=6.6Hz)、1.42 (9H, s)、1.74 (3H, s)、1.78 (3H)、1.9-2.0 (2H, m)、2.1-2.2 (2H, m)、3.21 (3H, s)、3.55-3.65 (2H, m)、3.58 (1H, d, J=13.6Hz)、3.59 (1H, d, J=4.6Hz)、3.72 (1H, m)、3.9-4.0 (1H, m)、3.96 (1H, t, J=10.9Hz)、4.32 (1H, dd, J=5.7, 7.9Hz)、4.4-4.45 (1H, m)、4.42 (1H, d, J=13.6Hz)、4.73 (1H, dd, J=4.7, 10.7Hz)、4.78 (2H, bs)、5.00 (1H, d, J=9.0Hz)、5.32 (2H, b)
9	CDC $\ell_2$	1.36 (9H, s)、1.78 (3H, s)、1.8-2.2 (4H, m)、2.79 (1H, dd, J=6.9, 13.9Hz)、3.00 (1H, dd, J=6.1, 13.6Hz)、3.22 (3H, s)、3.58 (1H, d, J=4.6Hz)、3.59 (1H, d, J=13.7Hz)、3.66 (1H, dd, J=4.7, 10.9Hz)、3.55-3.7 (2H, m)、3.75-4.05 (1H, m)、3.99 (1H, t, J=10.8Hz)、4.30 (1H, dd, J=5.5, 7.9Hz)、4.42 (1H, d, J=13.6Hz)、4.58 (1H, dd, J=7.3, 14.8Hz)、4.73 (1H, dd, J=4.8, 10.8Hz)、4.82 (2H, bs)、5.16 (1H, d, J=7.7Hz)、5.33 (2H, bs)、7.15-7.3 (5H, m)
10	CDC $\ell_2$	1.46 (9H, s)、1.78 (3H, s)、1.9-1.95 (2H, m)、2.14 (2H, m)、2.88 (3H, s)、3.22 (3H, s)、3.55-3.7 (3H, m)、3.60 (1H, d, J=13.4Hz)、3.63 (1H, dd, J=4.8, 11.2Hz)、3.85-4.0 (2H, m)、4.04 (1H, dd, J=1.7, 4.5Hz)、4.2-4.45 (3H, m)、4.70 (1H, dd, J=4.4, 10.8Hz)、4.78 (2H, m)、5.34 (2H, bs)

化合物No	溶媒	$\delta$ 値 (ppm)
11	CDC $\ell_2$	1.40(9H, s)、1.78(3H, s)、1.8-2.2(4H, m)、2.58(2H, m)、3.22(3H, s)、3.5-3.7(5H, m)、3.97(1H, t, J=10.8Hz)、4.03(1H, dd, J=1.8, 4.4Hz)、4.27(1H, dd, J=5.4, 7.8Hz)、4.42(1H, d, J=13.6Hz)、4.52(1H, m)、4.73(1H, dd, J=4.5, 10.5Hz)、5.21(1H, d, J=7.7Hz)、5.35(2H, bs)、5.69(2H, bs)、6.75 and 6.96(4H, ABq, J=8.4Hz)、8.39(1H, bs)
12	CDC $\ell_2$	CDC $\ell_2$ + DMSO- $d_6$ : 1.43(9H, s)、1.79(3H, s)、1.8-2.3(4H, m)、3.21(3H, s)、3.57(1H, dd, J=1.8, 13.7Hz)、3.62(1H, d, J=4.4Hz)、3.67(1H, dd, J=4.8, 10.8Hz)、3.6-3.8(4H, m)、3.93(1H, dd, J=1.7, 4.6Hz)、3.89(1H, t, J=11.0Hz)、4.36(1H, dd, J=6.1, 8.0Hz)、4.4-4.55(1H, m)、4.46(1H, d, J=13.6Hz)、4.73(1H, dd, J=4.6, 10.6Hz)、5.29(2H, bs)、5.61(1H, bd, J=8.6Hz)、5.89(2H, bs)
13	CDC $\ell_2$	1.43(9H, s)、1.79(3H, s)、1.9-2.05(2H, m)、2.1-2.25(2H, m)、3.22(3H, s)、3.4-3.65(2H, m)、3.59(1H, d, J=4.8Hz)、3.61(1H, dd, J=1.8, 13.6Hz)、3.65(1H, dd, J=4.4, 11.4Hz)、3.76 and 3.82(1H, two d, J=4.0Hz, 3:1)、3.95-4.05(1H, m)、3.95(1H, t, J=11.0Hz)、3.96(1H, dd, J=1.8, 4.4Hz)、4.32(1H, dd, J=4.8, 7.3Hz)、4.43(1H, d, J=13.6Hz)、4.70(1H, dd, J=4.8, 10.6Hz)、4.71(2H, s)、5.24(2H, b)、5.27(1H, b)
14	CDC $\ell_2$	0.25(3H, d, J=6.6Hz)、0.95(3H, d, J=6.8Hz)、1.42(9H, s)、1.78(3H, s)、1.85-2.0(3H, m)、2.1-2.25(2H, m)、3.21(3H, s)、3.59(1H, d, J=13.6Hz)、3.55-4.0(4H, m)、3.75(1H, m)、3.96(1H, t, J=10.8Hz)、4.22(1H, dd, J=7.0, 15.9Hz)、4.31(1H, t, J=7.1Hz)、4.42(1H, b, J=13.7Hz)、4.76(2H, bs)、4.73(1H, dd, J=4.8, 10.8Hz)、5.08(1H, d, J=9.3Hz)、5.31(2H, bs)
15	CDC $\ell_2$	1.42(9H, s)、1.79(5H, s)、1.9-2.0(2H, m)、2.10(3H, s)、2.15-2.25(2H, m)、2.52(2H, t, J=7.2Hz)、3.21(3H, s)、3.57(1H, d, J=4.8Hz)、3.6-3.7(3H, m)、3.73(1H, m)、3.94(2H, m)、4.32(1H, dd, J=5.9, 7.7Hz)、4.43(1H, d, J=13.6Hz)、4.57(1H, m)、4.72(1H, dd, J=4.8, 10.6Hz)、4.80(2H, bs)、5.19(1H, d, J=9.0Hz)、5.34(2H, bs)

化合物No	溶媒	$\delta$ 値 (ppm)
16	CDC $\ell_2$	1.79 and 1.80(3H, two s, 1.7:1.0)、1.9-2.1(2H, m)、2.1-2.3(2H, m)、3.21 and 3.22(3H, two s, 1.78:1.00)、3.4-3.7(5H, m)、3.8-4.1(4H, m)、4.25-4.4(1H, m)、4.44(1H, d, J=13.6Hz)、4.71(1H, dd, J=4.4, 10.3Hz)、5.07(2H, bs)、5.10(2H, s)、5.75(2H, bs)、7.34 and 7.35(5H, two s, 1.38:1.00)
17	CDC $\ell_2$	1.30(3H, s)、1.78(3H, s)、1.9-2.0(2H, m)、2.1-2.2(2H, m)、3.21(3H, s)、3.55-3.7(3H, m)、3.59(1H, d, J=4.6Hz)、3.64(1H, dd, J=4.7, 11.1Hz)、3.94(1H, dd, J=1.8, 4.4Hz)、3.9-4.0(1H, m)、4.31(1H, dd, J=5.9, 7.3Hz)、4.42(1H, d, J=13.6Hz)、4.4-4.5(1H, m)、4.72(1H, dd, J=4.7, 10.7Hz)、4.82(2H, bs)、5.08(2H, q, J=8.2Hz)、5.32(2H, bs)、5.53(1H, d, J=8.1Hz)、7.34(5H, s)
18	CDC $\ell_2$	0.92(3H, d, J=6.6Hz)、0.96(3H, d, J=6.4Hz)、1.42(2H, t, J=7.0Hz)、1.7-1.8(1H, m)、1.78(3H, s)、1.85-2.0(2H, m)、2.1-2.2(2H, m)、3.21(3H, s)、3.55-3.7(3H, m)、3.58(1H, d, J=4.4Hz)、3.73(1H, m)、3.94(1H, dd, J=1.8, 4.4Hz)、3.9-4.0(1H, m)、4.31(1H, dd, J=5.9, 7.7Hz)、4.42(1H, d, J=13.6Hz)、4.50(1H, m)、4.73(1H, dd, J=4.8, 10.6Hz)、4.80(2H, bs)、5.08(2H, q, J=7.9Hz)、5.31(3H, d, J=8.8Hz)、7.34(5H, s)
19	CDC $\ell_2$	1.77(3H, s)、1.8-2.05(2H, m)、2.05-2.25(2H, m)、3.20(3H, s)、3.4-3.6(2H, m)、3.8-4.3(4H, m)、3.5-3.7(2H, m)、3.64(1H, dd, J=4.6, 11.5Hz)、3.94(1H, t, J=11.0Hz)、4.40(1H, m)、4.42(1H, d, J=13.9Hz)、4.75(1H, dd, J=4.6, 10.4Hz)、5.11(4H, s)、5.40(2H, b)、5.81(1H, bt, J=5.5Hz)、7.13(1H, bs)、7.34(5H, s)
20	CDC $\ell_2$	1.79(3H, s)、1.95-2.1(2H, m)、2.1-2.3(2H, m)、3.22(3H, s)、3.61(1H, d, J=4.8Hz)、3.62(1H, dd, J=1.8, 13.6Hz)、3.66(1H, dd, J=4.8, 11.0Hz)、3.97(1H, t, J=11.0Hz)、3.98(1H, dd, J=1.8, 4.4Hz)、4.04 and 4.11(1H, two d, J=3.5Hz, 1:2)、4.27 and 4.34(1H, two d, J=5.0Hz, 2:1)、4.36(1H, m)、4.45(1H, d, J=13.6Hz)、4.71(1H, dd, J=4.4, 10.6Hz)、4.76(2H, s)、5.30(2H, b)、7.07(1H, bt, J=4.0Hz)、7.3-7.55(3H, m)、7.8-7.85(2H, m)

化合物No.	溶媒	$\delta$ 値 (ppm)
21	CDC $\ell_2$	0.94(3H, t, J=7.5Hz)、1.66(2H, m)、1.79(3H, s)、1.8-2.1(2H, m)、2.1-2.3(2H, m)、2.21(2H, t, J=7.5Hz)、3.22(3H, s)、3.59(1H, d, J=4.4Hz)、3.60(1H, dd, J=2.2, 13.9Hz)、3.65(1H, dd, J=4.8, 11.0Hz)、3.82 and 3.89(1H, two d, J=3.7Hz, 35:65)、3.85-4.0(1H, m)、3.95(1H, t, J=11.0Hz)、4.11 and 4.18(1H, two d, J=5.1Hz, 65:35)、4.32(1H, m)、4.45(1H, d, J=13.6Hz)、4.71(1H, dd, J=4.6, 10.8Hz)、4.91(2H, s)、5.39(2H, bs)、6.44(1H, bt)
22	CDC $\ell_2$	2.02(3H, s)、1.79(3H, s)、1.9-2.1(2H, m)、2.1-2.3(2H, m)、3.22(3H, s)、3.4-3.6(2H, m)、3.59(1H, d, J=4.8Hz)、3.60(1H, dd, J=2.2, 13.9Hz)、3.65(1H, dd, J=4.8, 11.0Hz)、3.83 and 3.90(1H, two d, J=3.9Hz, 2:3)、3.93(1H, dd, J=1.8, 4.4Hz)、3.95(1H, t, J=11.0Hz)、4.10 and 4.16(1H, two d, J=5.1Hz, 3:2)、4.32(1H, m)、4.45(1H, d, J=13.6Hz)、4.70(1H, dd, J=4.6, 10.6Hz)、4.85(2H, s)、5.34(2H, b)、6.43(1H, bt)
23	CDC $\ell_2$	1.19(9H, s)、1.22 and 1.29(3H, two d, J=7.0Hz)、1.79(3H, s)、1.9-2.05(2H, m)、2.05-2.3(2H, m)、3.22(3H, s)、3.55-3.75(2H, m)、3.61(1H, d, J=13.6Hz)、3.62(1H, d, J=11.0Hz)、3.65(1H, dd, J=4.8, 11.0Hz)、3.94(1H, dd, J=1.8, 4.4Hz)、3.96(1H, t, J=11.0Hz)
24	CDC $\ell_2$	1.42(3H, d, J=6.8Hz)、1.78(3H, s)、1.9-2.3(4H, m)、3.22(3H, s)、3.59(1H, dd, J=1.9, 13.6Hz)、3.6-3.85(2H, m)、3.63(1H, d, J=4.6Hz)、3.65(1H, dd, J=4.5, 10.9Hz)、3.95(1H, dd, J=1.9, 4.7Hz)、3.97(1H, t, J=11.0Hz)、4.3-4.4(1H, m)、4.43(1H, d, J=13.7Hz)、4.73(1H, dd, J=4.7, 10.7Hz)、4.84(2H, bs)、4.90(1H, quint, J=7.0Hz)、5.30(2H, b)、7.09(1H, d, J=7.5Hz)、7.4-7.55(3H, m)、7.80(2H, dd, J=1.7, 8.4Hz)
25	CDC $\ell_2$	1.22(3H, d, J=6.2Hz)、1.79(3H, s)、1.7-2.15(4H, m)、3.21(3H, s)、3.3-3.55(2H, m)、3.52(1H, d, J=4.4Hz)、3.59(1H, dd, J=2.1, 13.6Hz)、3.75(1H, dd, J=1.7, 4.8Hz)、3.91(1H, t, J=11.0Hz)、4.06(1H, dd, J=7.0, 9.3Hz)、4.40(1H, d, J=13.6Hz)、4.68(1H, dd, J=4.6, 10.8Hz)、4.71(2H, bs)、5.30(2H, b)、5.52(1H, d, J=7.1Hz)、7.45-7.65(3H, m)、7.8-7.9(2H, m)

化合物No.	溶媒	$\delta$ 値 (ppm)
26	CDC $\ell_2$	1.58(3H, d, J=7.2Hz)、1.78(3H, s)、1.8-2.25(4H, m)、3.1-3.25(1H, m)、3.22(3H, s)、3.62(1H, d, J=4.6Hz)、3.55-3.7(3H, m)、4.08(1H, dd, J=1.7, 4.7Hz)、4.34(1H, dd, J=3.5, 8.1Hz)、4.38(1H, d, J=13.7Hz)、4.70(1H, dd, J=4.7, 10.7Hz)、4.73(2H, bs)、4.97(1H, q, J=7.2Hz)、5.27(2H, b)、7.76-7.85(4H, m)
27	CDC $\ell_2$	1.76(3H, s)、1.85-1.95(2H, m)、2.05-2.20(2H, m)、3.20(3H, s)、3.4-3.55(3H, m)、3.65(1H, dd, J=4.8, 11.4Hz)、3.74(1H, m)、3.88(1H, d, J=3.8Hz)、4.01(1H, t, J=10.9Hz)、4.21(1H, t, J=7.1Hz)、4.39(1H, d, J=13.6Hz)、4.58(1H, t, J=7.5Hz)、4.76(1H, dd, J=4.7, 8.4Hz)、5.35(2H, bs)、5.82(2H, bs)、6.42(1H, d, J=7.0Hz)、6.97(1H, t, J=7.3Hz)、7.21(2H, d, J=8.4Hz)、7.32(2H, d, J=7.3Hz)、7.45(1H, s)
28	CDC $\ell_2$	1.39(3H, d, J=6.8Hz)、1.80(3H, s)、1.9-2.3(4H, m)、3.23(3H, s)、3.4-3.7(5H, m)、3.62(1H, d, J=4.6Hz)、3.97(1H, t, J=10.8Hz)、4.04(1H, dd, J=1.7, 4.6Hz)、4.41(1H, dd, J=5.4, 8.0Hz)、4.47(1H, d, J=13.7Hz)、4.7-4.8(1H, m)、4.78(2H, b)、5.32(2H, b)、7.26(1H, t, J=7.1Hz)、7.64(1H, td, J=1.3, 7.6Hz)、8.14(1H, dd, J=1.2, 8.3Hz)、8.27(1H, dd, J=1.3, 8.2Hz)
29	CDC $\ell_2$ + DMSO- $d_6$	1.32(3H, d, J=7.0Hz)、1.79(3H, s)、1.9-2.05(2H, m)、3.21(3H, s)、3.60(1H, d, J=4.6Hz)、3.55-3.8(4H, m)、3.94(1H, dd, J=1.8, 4.6Hz)、3.94(1H, t, J=11.0Hz)、4.05(2H, s)、4.31(1H, m)、4.43(1H, d, J=13.6Hz)、4.7-4.8(1H, m)、4.74(1H, dd, J=4.7, 10.7Hz)、4.98(2H, bs)、5.56(2H, bs)、7.36(1H, d, J=7.5Hz)
30	CDC $\ell_2$	1.28(9H, s)、1.33(3H, d, J=7.0Hz)、1.79(3H, s)、1.9-2.05(2H, m)、2.05-2.3(2H, m)、3.22(3H, s)、3.55-3.7(2H, m)、3.60(1H, dd, J=1.8, 13.6Hz)、3.60(1H, d, J=4.6Hz)、3.66(1H, dd, J=4.6, 10.9Hz)、3.90(1H, dd, J=1.8, 4.6Hz)、3.96(1H, t, J=10.9Hz)、4.32(1H, dd, J=5.8, 7.8Hz)、4.45(1H, d, J=13.6Hz)、4.55(2H, s)、4.7(1H, m)、4.73(1H, dd, J=4.6, 10.2Hz)、4.80(2H, bs)、5.32(2H, b)、6.91(1H, d, J=7.7Hz)

化合物No	溶媒	$\delta$ 値 (ppm)
31	CDC $\ell_2$	1.31(1.5H, s)、1.34(10.5H, s)、1.79(3H, s)、1.9-2.05(2H, m)、2.05-2.3(2H, m)、3.22(3H, s)、3.56(1H, d, J=4.6Hz)、3.55-3.75(4H, m)、3.9(1H, m)、3.96(1H, t, J=11.0 Hz)、4.30(1H, dd, J=6.3, 7.6Hz)、4.44(1H, d, J=13.6Hz)、4.46 and 4.52(2H, ABq, J=15.6Hz)、4.73(1H, dd, J=4.9, 10.7Hz)、4.8(1H, m)、4.97(2H, bs)、5.06(1H, bs)、5.31(2H, b)、7.08(1H, d, J=7.7Hz)
32	CDC $\ell_2$	1.30(3H, d, J=6.8Hz)、1.78(3H, s)、1.9-2.25(4H, m)、3.19(3H, s)、3.41(1H, dd, J=2.0, 4.6Hz)、3.54(1H, dd, J=2.2, 13.8Hz)、3.74(1H, dd, J=4.9, 11.2Hz)、3.88(1H, t, J=10.8Hz)、3.93(1H, d, J=4.4Hz)、4.36(1H, d, J=13.6Hz)、4.45-4.6(2H, m)、5.04(1H, dd, J=4.8, 10.6Hz)、5.10(2H, s)、5.28(2H, b)、5.56(1H, d, J=7.7Hz)、7.35(5H, s)

発明の効果

化合物(I)は優れた抗腫瘍活性を有し、抗腫瘍剤の活性成分として用いることができる。

特許出願人(102) 協和醗酵工業株式会社

代表者 加藤 幹 夫



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**